

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP04/018938

International filing date: 17 December 2004 (17.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-422054  
Filing date: 19 December 2003 (19.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

22.12.2004

日本特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日      2003年12月19日  
Date of Application:

出願番号      特願2003-422054  
Application Number:

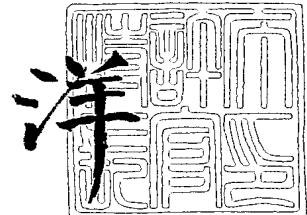
[ST. 10/C] :      [JP2003-422054]

出願人      宇部興産株式会社  
Applicant(s):

2005年 2月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



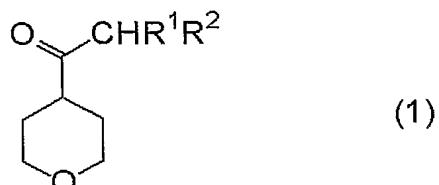
【書類名】 特許願  
【整理番号】 TSP031203  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D309/30  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 西野 繁栄  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 弘津 健二  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 島 秀好  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 岩本 圭司  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 原田 崇司  
【特許出願人】  
【識別番号】 000000206  
【氏名又は名称】 宇部興産株式会社  
【代表者】 常見 和正  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 012254  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

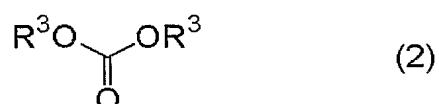
塩基の存在下、一般式(1)

【化1】



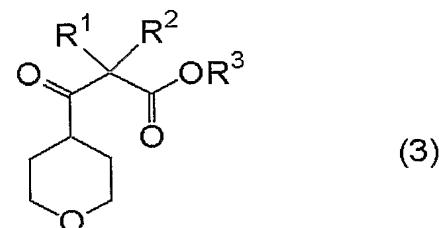
(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なっていても良く、反応に関与しない基を示す。)  
で示される4-アシルテトラヒドロピランと一般式(2)

【化2】



(式中、R<sup>3</sup>は、アルキル基を示す。)  
で示される炭酸ジアルキルとを反応させることを特徴とする、一般式(3)

【化3】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記と同義である。)  
で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法。

【書類名】明細書

【発明の名称】3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法

【技術分野】

【0001】

本発明は、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造する方法に関する。3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

【背景技術】

【0002】

従来、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物に関しては、4-テトラヒドロピラノイル酢酸メチル(3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル)の開示があるものの、その製法については全く言及されていなかった(例えば、非特許文献1参照)。

【非特許文献1】Tezisy Dokl.-Sov.-Indiiskii Simp.Khim.Prirodn. Soedin. 5th, 1978, 1  
6.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は、即ち、温和な条件下、簡便な方法によって、テトラヒドロピラン環を開環させることなく、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造出来る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供するものである。

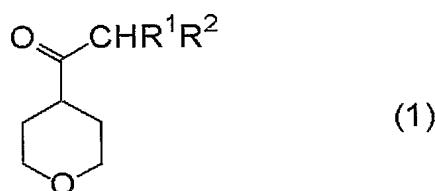
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の課題は、塩基の存在下、一般式(1)

【0005】

【化1】

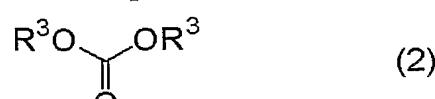


【0006】

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なっていても良く、反応に関与しない基を示す。)  
で示される4-アシルテトラヒドロピランと一般式(2)

【0007】

【化2】

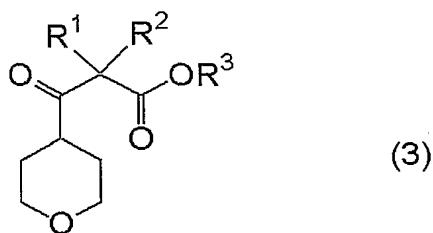


【0008】

(式中、R<sup>3</sup>は、アルキル基を示す。)  
で示される炭酸ジアルキルとを反応させることを特徴とする、一般式(3)

【0009】

## 【化3】



## 【0010】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は、前記と同義である。)

で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法によ  
って解決される。

## 【発明の効果】

## 【0011】

本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、テトラヒドロピラン環を開環させ  
ることなく、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロ  
パン酸アルキル化合物を製造出来る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-  
オキソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供することが出来る。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0012】

本発明の反応において使用する4-アシルテトラヒドロピランは、前記の一般式（1）で  
示される。その一般式（1）において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup> は、同一又は異なっていても良く、  
反応に関与しない基を示すが、具体的には、例えは、水素原子；メチル基、エチル基、ブ  
ロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デ  
シル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペントアデシル基等  
のアルキル基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基等の  
アリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基；ベンジルオキシ  
基、フェネチルオキシ基等のアラルキルオキシ基；フェノキシ基等のアリールオキシ基；  
ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等のアシル基；ホルミルオキシ  
基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等のアシルオキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭  
素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を  
含む。

## 【0013】

本発明の反応において使用する炭酸ジアルキルは、前記の一般式（2）で示される。そ  
の一般式（1）において、R<sup>3</sup> は、アルキル基であるが、例えは、メチル基、エチル基、  
プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、  
デシル基等が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基である。なお、これらの基は  
、各種異性体を含む。

## 【0014】

本発明の反応において使用する炭酸ジアルキルの量は、4-アシルテトラヒドロピラン1  
モルに対して、好ましくは1.0～50モル、更に好ましくは2.0～20モルである。

## 【0015】

本発明の反応で使用する塩基としては、例えは、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水  
素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムn-プロポキシド、ナ  
トリウムi-プロポキシド、ナトリウムn-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウム  
メトキシド、カリウムエトキシド、カリウムn-プロポキシド、カリウムi-プロポキシド、  
カリウムn-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド（なお、こ  
れらは相当するアルコール溶液として使用しても良い）；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム  
等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸  
水素塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が挙げられるが、

好ましくはアルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシド、更に好ましくは水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

#### 【0016】

前記塩基の使用量は、4-アシルテトラヒドロピラン1モルに対して、好ましくは0.1~10モル、更に好ましくは1~5モルである。

#### 【0017】

本発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されないが、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、i-ヘプタン、n-オクタン、i-オクタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等の脂肪族炭化水素類；1,1,1-トリクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、塩化n-プロピル、塩化i-プロピル、臭化n-プロピル、臭化i-プロピル、ヨウ化n-プロピル、ヨウ化i-プロピル、塩化n-ブチル、臭化n-ブチル、1-クロロ-2-メチルプロパン、2-クロロ-2-メチルプロパン、シクロヘキサン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類；ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロピラン、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類が挙げられる。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

#### 【0018】

前記溶媒の使用量は、反応溶液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、4-アシルテトラヒドロピラン1gに対して、好ましくは0~100ml、更に好ましくは0~50mlである。

#### 【0019】

本発明の反応は、例えば、4-アシルテトラヒドロピラン、炭酸ジアルキル及び塩基を混合して（必要なならば溶媒も混合する）、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20~150℃、更に好ましくは35~130℃であり、反応圧力は、常圧又は減圧である。なお、反応系内に存在するアルコール類を留去させながら反応を行うのが望ましい。

#### 【0020】

反応終了後、最終生成物である3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、例えば、中和、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

#### 【0021】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 【参考例1】

#### 【0022】

(4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積1000mlのガラス製フラスコに、2,2'-ジクロロエチルエーテル143g(1.0mol)、無水炭酸カリウム276g(2.0mol)、ヨウ化カリウム10g(0.06mol)及びN,N-ジメチルホルムアミド600mlを加え、攪拌させながら80℃まで昇温させた。次いで、3-オキソブタン酸メチル139g(1.2mol)をゆるやかに滴下し、同温度で8時間反応させた。反応終了後、反応液に水1000mlを加え、酢酸エチル600mlで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を減圧下で蒸留(125~127℃、1.3kPa)して、薄黄色液体として、純度98%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン95gを得た(単離収率：50%)。

4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった

。

## 【0023】

CI-MS(m/e) ; 187(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)) ; 1.95~2.01(2H, m)、2.13~2.18(5H, m)、3.55~3.61(2H, m)、3.73~3.79(5H, m)

## 【参考例2】

## 【0024】

(4-アセチルテトラヒドロピランの製法)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様な方法で合成した純度95%の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン202g(1.0mol)及びメタノール720mlを加え、攪拌させながら35℃まで昇温させた。次いで、35重量%過酸化水素水201g(2.0mol)と8mol/l水酸化ナトリウム水溶液91ml(0.73mol)との混合液をゆるやかに滴下し、攪拌させながら40℃で5時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて残存する過酸化水素を分解させた後、減圧下で濃縮し、濃縮液を酢酸エチル500mlで3回抽出した。有機層を減圧下で蒸留(90~92℃、2.0kPa)して、無色液体として、純度99%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-アセチルテトラヒドロピラン113gを得た(単離収率：85%)。

4-アセチルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

## 【0025】

CI-MS(m/e) ; 129(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)) ; 1.60~1.82(4H, m)、2.16(3H, s)、2.50~2.61(1H, m)、3.39~3.47(2H, m)、3.96~4.02(2H, m)

## 【実施例1】

## 【0026】

(3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び蒸留装置を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、参考例2と同様な方法で合成した4-アセチルテトラヒドロピラン35.0g(273mmol)、炭酸ジメチル280.0g(3.1mol)及びナトリウムメトキシド16.3g(1.1mol)を加え、副生するメタノールを留出させながら、80~85℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を5~10℃まで冷却した後、反応液にトルエン175ml、6mol/l塩酸55ml(1.1mol)、水35mlの順で加えた。有機層を分離した後、水層をトルエン70mlで2回抽出した。有機層を減圧下で濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン/酢酸エチル=1/1(容量比))で精製して、無色液体として、純度93.9%（示差屈折率による分析値）の3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチル40.9gを得た(単離収率：76%)。

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの物性値は以下の通りであった。

## 【0027】

CI-MS(m/e) ; 187(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm)) ; 1.68~1.82(4H, m)、2.66~2.72(1H, m)、3.38~3.47(2H, m)、3.51(2H, s)、3.75(3H, s)、3.97~4.04(2H, m)

## 【産業上の利用可能性】

## 【0028】

本発明は、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造する方法に関する。3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

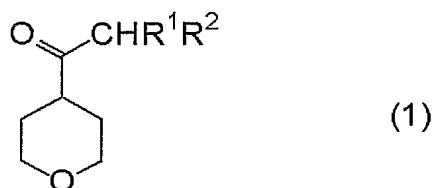
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 本発明の課題は、温和な条件下、簡便な方法によって、テトラヒドロピラン環を開環させることなく、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造出来る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供するものである。

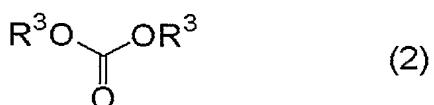
【解決手段】 本発明の課題は、塩基の存在下、一般式(1)

【化1】



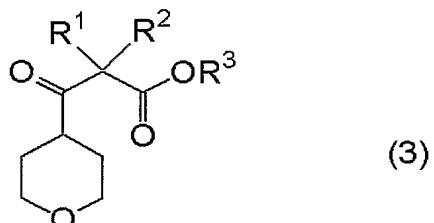
(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なっていても良く、反応に関与しない基を示す。)  
で示される4-アシルテトラヒドロピランと一般式(2)

【化2】



(式中、R<sup>3</sup>は、アルキル基を示す。)  
で示される炭酸ジアルキルとを反応させることを特徴とする、一般式(3)

【化3】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記と同義である。)  
で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法によ  
って解決される。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

|         |                     |
|---------|---------------------|
| 特許出願の番号 | 特願2003-422054       |
| 受付番号    | 50302092634         |
| 書類名     | 特許願                 |
| 担当官     | 第五担当上席              |
| 作成日     | 0094<br>平成15年12月22日 |

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

|       |             |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成15年12月19日 |
|-------|-------------|

特願 2003-422054

出願人履歴情報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 2001年 1月 4日

[変更理由] 住所変更

住所 山口県宇部市大字小串1978番地の96  
氏名 宇部興産株式会社